

**Vergleichende Untersuchungen mit ATP
und Bradykinin hinsichtlich ihrer
Wirkung als gefäßaktive Substanzen**

Sheldon A. Michel

1964

Aus der
Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. S e i t z

Vergleichende Untersuchungen mit ATP
und Bradykinin hinsichtlich ihrer
Wirkung als gefäßaktive Substanzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt
und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Sheldon A. Michel
aus
Brooklyn, New York

München 1964

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München :



Berichterstatter : Prof. Dr. H. H e s s

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. S e i t z

Dekan : Prof. Dr. R. B a c h m a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1964

Einleitung

Chemie und Physiologie des Koffeins

Zur Pharmakologie des Koffeins

Zur Wirkung

Herrn Prof. Dr. H. H E S S

des Reichsanzeigers

danke ich für die Überlassung

pharmakologischer des Gradatats

des Themas und seine freund-

liche Unterstützung

liche Beratung.

Methoden

Ergebnisse

Diskussion

Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548301_0106

INHALTSÜBERSICHT

Seite

Einleitung	1
Chemie und Physiologie des ATP	2
Zur Pharmakologie des ATP	4
Zur Geschichte, Chemie und Physiologie des Bradykinins	5
Pharmakologie des Bradykinins	7
Eigene Untersuchungen	9
Methode	10
Ergebnisse	11
Diskussion	15
Literaturverzeichnis	17

EINLEITUNG

Der Begriff Arteriosklerose bezieht sich auf einen Zustand der Verhärtung und Verdickung von Arterien. Mehrere Arten von Veränderungen sind in diesen Oberbegriff mit eingeschlossen. Atherosklerose bzw. Atheromatose, der Mönckebergsche Typ von Medialverkalkung und Arteriolsklerose.

Beim ersten Typ spielt sich die Änderung in der Intima, beim zweiten in der Media ab, während bei der Arteriolsklerose eine Veränderung in beiden Schichten eintreten kann.

Ein vierter Typ, die Endangitis obliterans, ist eine proliferative Intima-Veränderung der kleinen Arterien. Die Ursache dieser Erkrankung ist bis heute nicht bekannt, doch scheinen Alter, Diät, Stoffwechselerkrankungen, Hypertension, Blutströmungsveränderungen sowie Lebensweise des Patienten von ätiologischer Bedeutung zu sein. Klinisch können diese Gefäßveränderungen grundsätzlich alle Arterien des Organismus betreffen. Je nach Lokalisation kann es zu zerebraler Durchblutungsstörung, Angina pectoris bzw. Herzinfarkt, Mesenterialinfarkt oder zu Extremitätendurchblutungsstörung in Form von intermittierendem Hinken kommen.

Eine kausale Therapie dieser Gefäßveränderungen gibt es bis heute nicht. Wir sind deshalb immer noch auf vorwiegend symptomatisch wirkende Maßnahmen beschränkt, deren Ziel es ist, schlecht durchblutete Gewebspartien und Organe genügend mit Blut zu versorgen.

Bei chronischen, allmählich zunehmenden Gefäßverschlüssen ist der Organismus befähigt, über anatomische präformierte Verbindungen einen weitgehend kompensierten Kollateralkreislauf zu entwickeln. Auch nach akutem Verschuß einer größeren Arterie ist der Organismus in der Lage, diese Obliteration durch

durch Entwicklung eines Kollateralkreislaufes zu kompensieren. Dieser Vorgang kann aber Wochen bis Monate benötigen. Ziel einer symptomatischen Behandlung ist dann, diesen weitgehend physiologischen Vorgang zu beschleunigen. Mehrere Autoren haben gezeigt, daß der Reiz für die erwünschte schnellere Entwicklung dieses Kollateralkreislaufes in einem erhöhten Stromzeitvolumen durch diese Gefäße besteht. Demnach kann man eine Behandlungsmaßnahme als wirksam bezeichnen, wenn man durch eine möglichst große Steigerung des Stromzeitvolumens den kollateralen Ersatzkreislauf provozieren kann.

Diese Arbeit beschränkt sich auf die Probleme der Extremitätendurchblutung.

Trotzdem immer wieder behauptet wird, daß die Allgemeinapplikation (d.h.: i.v., i.m., p.o., s.c.) von gefäßerweiternden Medikamenten bei Fällen von organischen Durchblutungsstörungen fragwürdig sei, wird der Großteil der Patienten immer noch so behandelt. Nur die intraarterielle Anwendung vasodilatierender Mittel, insbesondere in Form von Dauerinfusionen, bewirkt regelmäßig eine lokale Stromzeitvolumenzunahme.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit eines endogenen Polypeptids, des Bradykinins, mit dem von HESS und Mitarbeitern erprobten und in die Behandlung eingeführten ATP zu vergleichen.

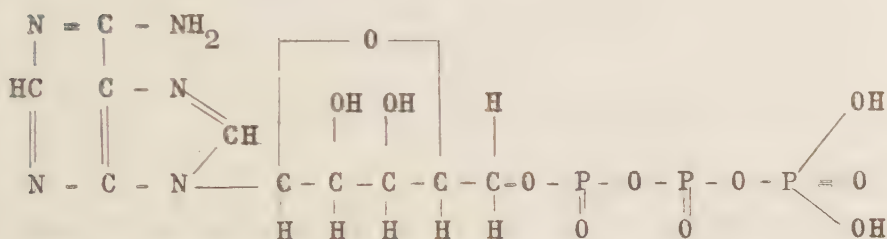
CHEMIE UND PHYSIOLOGIE DES ATP

Das Adenylsäuresystem spielt im gesamten Stoffwechsel eine wesentliche Rolle. Die Adenylverbindungen sind ihrem chemischen Aufbau nach Nukleotide und Nukleoside.

Ein Nukleotid ist eine Verbindung einer Purin- oder Pyrimidenbase mit den Kohlehydraten Ribose oder Desoxyribose, die ihrerseits mit Phosphorsäure verestert

sind. Nach Abspaltung der Phosphorsäure bleibt eine aus Base und Kohlehydrat bestehende Verbindung, ein Nukleosid.

Die ATP ist ein Nukleotid, bestehend aus dem Adenosin, einem Nukleosid und 3 Molekülen Phosphorsäure.



Im intermediären Stoffwechsel werden sehr rasch von der ATP die beiden locker gebundenen Phosphorsäuremoleküle abgespalten, wobei Energie frei wird. Es bleibt Adenosinmonophosphorsäure zurück. Pro Mol freigesetzter Phosphorsäure entsteht ein Energiebetrag von 11 500 cal.

Dieser Vorgang ist reversibel, wobei entsprechende Energiemengen verbraucht werden. So haben die Adenylkörper durch ihr energiereich gebundenes Phosphat im Körper die Aufgabe eines Energieüberträgers. Diese Eigenschaft tritt vor allem im Muskelstoffwechsel zutage.

Hier liefern die Adenylverbindungen die Energie für eine neue Muskelkontraktion.

Alle Phosphorylierungsprozesse des Körpers (Kohlehydrat-, Fett- und Vitamin-Stoffwechsel, Wasserstofftransport und Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts) sind mit dem Adenylsäuresystem verknüpft. Es ist entweder direkt oder indirekt durch Lieferung von Energie an den chemischen Umsetzungen beteiligt.

ZUR PHARMAKOLOGIE DES ATP

Die von DRURY und SZENT-GYÖRGYI erstmals im Tierversuch geprüfte pharmakologische Wirkung der Adenylverbindungen ergab eine starke periphere Vasodilatation und Koronar-Gefäß-Erweiterung, eine Bradykardie, eine rasch vorübergehende Blutdrucksenkung und eine Lähmung der Darmmuskeln, also deutlich vagotrope Wirkungen, sowie Veränderungen im weißen Blutbild. Diese grundlegenden Feststellungen wurden in der Folge von zahlreichen Autoren bestätigt.

Wirkung auf das Herz:

Auf das Herz wirken die Adenylverbindungen, besonders die ATP, im Sinne einer Bradykardie, hervorgerufen durch Beeinflussung des Reizleitungssystems. FLEISCH und WEGER und DUBOIS-FERRIERE vermuten eine direkte Beeinflussung der Leistung des Herzmuskels durch die Adenosinkörper. Nach DUBOIS-FERRIERE hängt die Wirksamkeit dieser Substanzen vom Grade ihrer Phosphorylierung ab.

Wirkung auf den Blutdruck:

Es tritt eine sehr flüchtige Blutdrucksenkung auf, zurückzuführen auf die Vasodilatation der peripheren Gefäße. Der Effekt ist wegen des raschen Zerfalls der Adenylkörper in ihre auf den Kreislauf weniger wirksamen Substanzen bald vorüber.

Wirkung auf die Muskulatur:

Der Tonus der glatten Muskulatur wird herabgesetzt.

Wirkung auf die Gefäße:

Wie oben erwähnt, wurde 1929 von DRURY und SZENT-GYÖRGYI die Gefäßwirksamkeit der Adenylkörper entdeckt. Die Gefäße, vor allem die Arteriolen und Kapillaren werden erweitert, der Tonus des gesamten

arteriellen Systems sinkt. Seitdem sind zahlreiche Arbeiten über Pharmakologie, Physiologie und klinische Anwendung dieser Substanzen erschienen. Über den Angriffspunkt der Adenylkörper an den Gefäßen ist bis heute nichts Gültiges bekannt. GROPP stellte Versuche mit ATP am Frosch mit zerstörtem Hirn und Rückenmark an, es trat eine Gefäßerweiterung ein. GROPP schließt aus diesen Versuchen auf eine periphere und nicht zentrale Wirkung dieser Substanzen.

Interessant sind ferner die Untersuchungen von v. EULER an menschlichen Plazentargefäßen. Die Plazentargefäße sind nicht innerviert und zeigen daher die Wirkungen der gefäBaktiven Substanzen unmittelbar auf die kontraktile Elemente der GefäBwand. Die Plazentargefäße wurden durch Gaben von ATP ebenfalls erweitert.

Wirkung auf die peripheren Gefäße:

In den Arbeiten von FLEISCH und WEGER wirkte ATP hundertmal stärker gefäßerweiternd als AMP und Adenosin. Die Versuche von FLEISCH und DOMENJOZ an der künstlich durchbluteten Hinterextremität des Hundes ergab eine 70mal stärkere Wirkung von ATP als die entsprechende Molarkonzentration von AMP.

ZUR GESCHICHTE, CHEMIE UND PHYSIOLOGIE

DES BRADYKININS

Verschiedene Polypeptide zeigen eine Wirkung auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße. Es sind dies Oxytocin, Vasopressin, Angiotensin, Substanz P, Leukotaxin und Bradykinin.

Das Bradykinin wurde 1948 von ROCHA E SILVA und Mitarb. entdeckt, während sie die anticoagulierenden Wirkungen von Schlangengift studierten. Sie bemerk-

ten, daß die intravenöse Gabe von Schlangengift bei Hunden einen Schockzustand hervorriefen. Dasselbe bewirkte die intravenöse Gabe von Trypsin. Durch Inkubation von Pseudoglobulin aus Ochsenblut mit Trypsin fanden sie eine Substanz, die eine stimulierende Wirkung auf glatte Muskulatur ausübte und auch eine Blutdruckerniedrigung hervorrief. Auf die glatte Muskulatur von Meerschweinchen-Ileum bewirkte die Substanz eine langsame Kontraktion, weshalb sie dieselbe Bradykinin (langsam bewegend) nannten.

ROCHA E SILVA und Mitarb. nahmen an, daß Bradykinin aus einer inaktiven Vorstufe, dem Bradykininogen aus der Pseudoglobulinfraktion des Plasmas, durch Schlangengift oder durch Trypsin freigesetzt würde. Sie schlossen aus den physikalischen Eigenschaften der Substanz, daß es ein Polypeptid sein müsse. ELLIOTT und Mitarb. isolierten durch Inkubation von Ochsenplasma mit Trypsin reines Bradykinin. Sie haben auch die einzelnen Aminosäuren identifiziert. Das Octapeptid, das sie fanden, war jedoch biologisch inaktiv.

BOISSONNAS und Mitarb. synthetisierten 1960 ein Nonapeptid, welches die gleichen Eigenschaften hatte wie das natürliche Bradykinin. Alle Eigenschaften des unreinen Plasmakinins zeigt auch das Bradykinin. Natürliches Bradykinin entsteht durch die Wirkung eines esterolytischen Enzyms auf die α -2-Globulinfraktion des Blutplasmas. Da esterolytische Enzyme überall im Körper vorkommen, können wahrscheinlich alle Gewebe Bradykinin freisetzen. Die Enzyme, die für die Bradykininbildung verantwortlich sind, werden in höchster Konzentration in Drüsengeweben gefunden, wie z.B. den Speicheldrüsen, Pankreas und Schweißdrüsen.

1. langsame Kontraktion der glatten Muskulatur
2. periphere Gefäßerweiterung
3. Erhöhung der Kapillarpermeabilität
4. Beschleunigung der Leukozytenwanderung
5. Schmerzerzeugung.

$$\begin{array}{ccccccccccc}
 \text{HN}=\text{C}-\text{NH}_2 & & & & & & & & & & \text{HN}=\text{C}-\text{NH}_2 \\
 | & & & & & & & & & & | \\
 \text{NH} & & & & & & & & & & \text{NH} \\
 | & & & & & & & & & & | \\
 \text{CH}_2 & & & & & & & & & & \text{CH}_2 \\
 | & & & & & & & & & & | \\
 \text{CH}_2 & & & & & & & & & & \text{CH}_2 \\
 | & & \diagup & \text{CH}_2 & \diagdown & & | & & \diagup & \text{CH}_2 & \diagdown & \\
 | & \text{CH}_2 & & & \text{CH}_2 & & | & & \text{CH}_2 & & & \\
 | & | & & & | & & | & & | & & & \\
 \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \text{CH}_2 & \\
 | & | & | & & | & | & | & & | & | & | & \\
 \text{H}_2\text{N}-\text{CH} & \text{N} & \text{CH} & \text{N} & \text{CH} & \text{NH}-\text{CH}_2 & \text{NH}-\text{CH} & \text{NH}-\text{CH} & \text{N} & \text{CH} & \text{NH}-\text{CH} & \text{NH}-\text{CH} \\
 | & & | & & | & | & | & & | & | & | & | \\
 \text{C} & & \text{C} & & \text{C} & \text{C} & \text{C} & & \text{C} & \text{C} & \text{C} & \text{C} \\
 || & & || & & || & || & || & & || & || & || & || \\
 \text{O} & & \text{O} & & \text{O} & \text{O} & \text{O} & & \text{O} & \text{O} & \text{O} & \text{O} \\
 & & & & & & & & & & & \\
 \text{H}-\text{L}-\text{Arg} & \longrightarrow & \text{L}-\text{Pro} & \longrightarrow & \text{L}-\text{Pro} & \longrightarrow & \text{Gly} & \longrightarrow & \text{L}-\text{Phe} & \longrightarrow & \text{L}-\text{Ser} & \longrightarrow & \text{L}-\text{Pro} & \longrightarrow & \text{L}-\text{Phe} & \longrightarrow & \text{L}-\text{Arg}-\text{OH} \\
 1 & & 2 & & 3 & & 4 & & 5 & & 6 & & 7 & & 8 & & 9
 \end{array}$$

Ad 2. Eine intraarterielle Verabreichung von Bradykinin führt in den meisten Fällen zu einer lokalen Vasodilatation im Injektionsgebiet. Hierdurch kann die peripher angreifende Wirksamkeit von Bra-

dykinins demonstriert werden. Schwellendosen für eine signifikante Durchblutungssteigerung des Unterschenkels nach intraarterieller Bradykinin-Infusion werden mit 0,4 mcg/min. angegeben. EHRINGER und Mitarb. fanden jedoch, daß eine Durchblutungsvermehrung nicht bei allen Versuchspersonen auftrat, in einem Fall konnte sogar eine signifikante Abnahme beobachtet werden. Eine Erklärung dafür geben wir nachstehend in der Diskussion.

Bei allen Versuchen an Säugetieren verursachte die intravenöse Gabe von Bradykinin eine Blutdruckerniedrigung. Bei Menschen erzeugte schon die intraarterielle Gabe von 1 mcg eine vorübergehende Blutdruckerniedrigung. Die Blutdruckempfindlichkeit schwankt jedoch sehr; so kann man bis zu 10 mcg i. a. injizieren, ohne daß eine Blutdruckänderung eintritt. Bei unseren eigenen Versuchen wurde der Blutdruck regelmäßig kontrolliert, in keinem Fall ist jedoch eine signifikante Blutdruckänderung vorgekommen.

Ad 3 u.4. Intrakutan gegebenes Bradykinin erhöht die Kapillarpermeabilität der sich im Kreislauf befindenden Farbstoffe von relativ hohem Molekulargewicht. Beim Meerschweinchen wurde Pontamin blau i. v. injiziert, dann wurde Bradykinin intrakutan injiziert und eine blaue Verfärbung zeigte sich an der Stelle der Injektion.

In Konzentrationen von 1-100 mcg/ml erhöht Bradykinin im Zusammenhang mit der Erhöhung der Gefäßpermeabilität zu einer Ansammlung von Leukozyten an der Injektionsstelle.

Ad 5. Schmerzerzeugung auf dem Grund einer Cantharidenblase kann mit Bradykinin demonstriert werden. ARMSTRONG und Mitarb. haben gezeigt, daß Plasma, welches mit Glas in Berührung gekommen ist, ebenfalls Schmerzen auf dem Grund einer Cantharidenblase erzeugt. Die aktive Substanz wurde "Pain-producing substance" (PPS) genannt. Es ist wahrscheinlich, daß PPS und Bradykinin identisch sind.

Bradykinin wird rasch abgebaut durch Peptidasen, die im Blut und in den Lymphbahnen vorhanden sind.

Bradykinin abbauende Fermente werden auch im Leber- und Nierengewebe gefunden.

Phenylbutazon, Salicylsäure und Amidopyrin sind wirksame Inhibitoren der bronchokonstriktiven Eigenschaften des Bradykinins. Im Gegensatz dazu verstärken Dibenzylin, Chlorpromazin und Reserpin die vaso-depressive Wirkung.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die von uns angewandte Methode der Venenstauungsplethysmographie wurde 1905 von BRODIE entdeckt und 1944 von ABRAMSON und BARCROFT weiter entwickelt. Durch die Venenstauungsplethysmographie wird in erster Linie die Durchblutung der Muskulatur erfaßt, was in unserem Falle besonders wichtig ist, weil das Symptom des intermittierenden Hinkens ja auf einer relativen Hypoxämie in der Wadenmuskulatur bei der Belastung zurückzuführen ist.

Das Prinzip der Venenstauungsplethysmographie ist kurz folgendes: Es wird die Volumenzunahme der Wade, die durch eine wenige Sekunden dauernde venöse Stauung am Oberschenkel eintritt, in der Zeiteinheit gemessen. Die Volumenzunahme entspricht dann der in der Zeiteinheit eingeflossenen Blutmenge. Aus der Geschwindigkeit und der Volumenzunahme der Wade läßt sich leicht der arterielle Blutzufuß errechnen. Er wird in ccm/100 ccm Gewebe/min. angegeben. Zur Messung wurde der von HESS modifizierte Plethymograph verwendet.

METHODE

Der Plethysmograph besteht aus einem Plexiglasrohr von 18 cm lichter Weite und 15 cm Länge. Das zu untersuchende Bein des in Rückenlage auf einem Untersuchungstisch liegenden Patienten wird in den Plethysmograph eingeführt. Gemäß der Länge des Glasrohres werden bei der Messung 15 cm des Unterschenkels in ihren Durchblutungsverhältnissen erfaßt. Das Plexiglasrohr ist von einer röhrenförmigen Gummimanschette ausgekleidet. Der Raum zwischen Gummimanschette und Glaszylinder wird vor der Messung mit Wasser aufgefüllt. Beide Enden des Zylinders sind mit Blenden versehen, um den Gummischlauch am Herausquellen zu hindern. Auf dem Scheitel des konischen Rohres ist eine Glasröhre von rund 1,5 cm Durchmesser senkrecht angebracht.

Vor der Messung wird das zu untersuchende Bein in den Zylinder eingeführt. Der Raum zwischen Zylinder und Gummimanschette wird mit auf 32° C erwärmten Wassers angefüllt, bis das Wasser im Steigrohr bei Marke 0 steht. (Durch diese Temperatur werden nach ABRAMSON störende Hautreize vermieden.) Der Wasserdruk preßt die Manschetten fest an das Glied an. Durch leichte Wackelbewegungen des Fußes kann man evtl. entstandenen toten Raum beseitigen. Die Isolenden sind geschlossen. Das Gesamtvolumen des Plethysmographen ist bekannt und beträgt bei uns 3850 ccm. Zur Berechnung des in dem Plethysmographen liegenden Gliedabschnittes wird die zur Füllung bis zur Marke 0 des Steigrohres benötigte Wassermenge vom Gesamtvolumen abgezogen.

Die Volumschwankungen des Gliedabschnittes werden vom Flüssigkeitsspiegel des Steigrohres wiedergegeben. Ein Schwimmer, der mit einem Faden an einem Hebel schwerelos aufgehängt ist, überträgt das Fallen und Steigen des Wasserspiegels auf einen Kymographen mit Synchronmotor.

Der Synchronmotor bewegt einen Papierstreifen, darauf werden die Schwankungen des Wasserspiegels in der Zeit graphisch aufgezeichnet.

Am Oberschenkel und unteren Unterschenkel, also oberhalb und unterhalb des Plethysmographen, wird eine Blutdruckmanschette angelegt. Die distale Manschette wird 3 Minuten vor Beginn der Messung auf übersystolischen Druck aufgepumpt; diese Stauung bleibt während 5 Messungen bestehen. Darauf wird am Oberschenkel alle 30 Sekunden für 10 Sekunden venös gestaut (60 mm Hg). Während der kurzen venösen Stauung strömt Blut zwar in die Wade ein, kann aber wegen der Stauung oberhalb des Fußgelenkes nicht in die Gefäße des Fußes weiterströmen und infolge der venösen Stauung auch nicht zurückfließen, infolgedessen steigt das Volumen der Wade nach Maßgabe des Bluteinstroms an, was zu einem pulssynchronen Anstieg des Wasserspiegels im Steigrohr des Plethysmographen führt. Wenn das System vorher geeicht ist, kann die Volumzunahme in der Zeiteinheit quantitativ berechnet werden.

Es wird der Bluteinstrom pro 100 ccm Gewebe in einer Minute aus dem Gliedvolumen und der Volumänderung in der Zeit nach folgender Formel berechnet.

$$\frac{\text{Volumzunahme in 6 sec.} \times 10 \times 100 \text{ (ccm)}}{\text{Gliedvolumen.}}$$

ERGEBNISSE

In früheren Untersuchungen (HESS und Mitarbeiter) konnte mit der venenstauungsplethysmographischen Methode bereits nachgewiesen werden, daß die Adenosintriphosphorsäure (ATP) bei intraarterieller Injektion maximale gefäßerweiternde Wirkung hat. Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, synthetisches Bradykinin (Sandoz) im Vergleich zur ATP-Wirkung zu untersuchen. Es wurden deshalb diese Substanzen in vergleichbaren

Mengen in der Zeiteinheit infundiert und dabei der Effekt der einzelnen Dosen auf das Blutstromvolumen in der Wade gemessen.

In folgender Tabelle sind unsere Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen zwischen der Wirksamkeit intraarterieller ATP- und Bradykinin-Infusionen aufgezeichnet.

Patient infundierte Substanz		Ruhewert ml/100ml Gew/min	Max. Wert währ.d. Infusion	Zunahme in ml
I	ATP 1,3mg/min	8,2	32,9	24,7
	Br 5,2mcg/min		33,9	25,7
	ATP 1,0mg/min		33,9	25,7
	Br 4,0mcg/min		30,8	22,6
	ATP 0,67mg/min		14,4	6,2
	Br 2,68mcg/min		14,4	6,2
	ATP 0,4mg/min		12,3	4,1
	Br 1,6mcg/min		13,3	5,1
II	ATP 1,3mg/min	13,9	X ¹⁾	--
	Br 2,6mcg/min		X	--
	ATP 1,0mg/min		X	--
	Br 2,0mcg/min		X	--
	ATP 0,67mg/min		X	--
	Br 1,34mcg/min		26,1	12,2
	ATP 0,4mg/min		28,5	14,6
	Br 0,8mcg/min		20,0	6,1
III	ATP 1,3mg/min	4,1	22,3	18,2
	Br 5,2mcg/min		22,3	18,2
	ATP 1,0mg/min		16,4	12,3
	Br 4,0mcg/min		20,4	16,3

1) X bedeutet Werte, die für eine genaue Messung zu hoch sind.

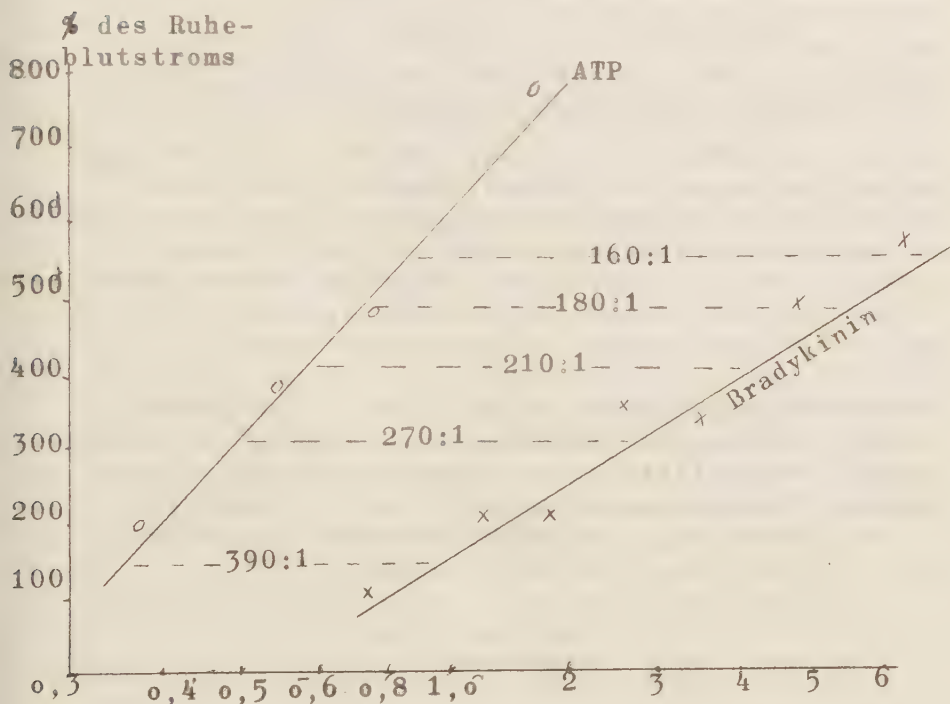
(noch III)	ATP	0,67mg/min		0,3	5,2
	Br	2,68mcg/min		11,0	6,0
	ATP	0,4mg/min		8,0	7,1
	Br	1,6mcg/min		11,0	6,9
IV	ATP	1,3mg/min	3,8	8	—
	Br	5,2mcg/min		10,8	27,0
	ATP	1,0mg/min		1	—
	Br	4,0mcg/min		14,6	10,8
	ATP	0,67mg/min		21,5	17,7
	Br	2,68mcg/min		7,7	3,9
	ATP	0,4mg/min		5,4	1,6
	Br	1,6mcg/min		5,4	1,6
V	ATP	1,3mg/min	3,9	27,0	23,1
	Br	5,2mcg/min		21,9	18,0
	ATP	1,0mg/min		23,0	19,1
	Br	4,0mcg/min		16,7	12,8
	ATP	0,67mg/min		15,4	11,5
	Br	2,68mcg/min		21,2	17,3
	ATP	0,4mg/min		19,3	15,4
	Br	1,6mcg/min		14,1	10,2
VI	ATP	1,3mg/min	4,8	18,4	13,6
	Br	5,2mcg/min		20,4	15,6
	ATP	1,0mg/min		16,5	11,7
	Br	4,0mcg/min		18,4	13,6
	ATP	0,67mg/min		14,8	10,0
	Br	2,68mcg/min		13,6	8,8
	ATP	0,4mg/min		5,3	0,5
	Br	1,6mcg/min		13,1	8,3
VII	ATP	1,3mg/min	6,0	29,3	23,3
	Br	5,2mcg/min		30,2	24,2
	ATP	1,0 mg/min		26,3	20,3
	Br	4,0mcg/min		20,3	14,3

Tabelle (Forts.)

Patient	infundierte Substanz	Ruhewert ml/100ml Gew/min	max. Wert währ. d. Infusion	Zunahme in ml
(noch VII)	ATP 0,67mg/min		19,2	13,2
	Br 2,68mcg/min		11,1	5,1
	ATP 0,4mg/min		16,2	10,2
	Br 1,6mcg/min		15,2	9,2
	ATP 1,3mg/min	4,1	16,6	12,5
	Br 2,6mcg/min		10,1	6,0
VIII	ATP 1,0mg/min		13,6	9,5
	Br 2,0mcg/min		10,9	6,8
	ATP 0,67mg/min		7,1	3,0
	Br 1,34mcg/min		8,6	4,5
	ATP 0,4mg/min		5,3	1,2
	Br 0,8mcg/min		5,9	1,8
IX	ATP 1,3mg/min	6,0	X	--
	Br 2,6mcg/min		X	--
	ATP 1,0mg/min		X	--
	Br 2,0mcg/min		37,1	31,1
	ATP 0,67mg/min		X	--
	Br 1,34mcg/min		19,7	13,7
X	ATP 0,4mg/min		21,3	15,3
	Br 0,8mcg/min		8,6	2,6
	ATP 1,3mg/min	6,6	14,6	8,0
	Br 5,2mcg/min		10,6	4,0
	ATP 1,0mg/min		9,3	2,7
	Br 4,0mcg/min		9,3	2,7
	ATP 0,67mg/min		7,9	1,3
	Br 2,68mcg/min		10,1	3,5
	ATP 0,4mg/min		10,6	4,0
	Br 1,6mcg/min		7,9	1,3

DISKUSSION

Die Untersuchungen ergaben deutlich, daß die durch ATP und Bradykinin provozierte Hyperämie von der Dosis abhängig ist. Das Maximum der Wirkung liegt bei ATP zwischen 1 und 2 mg/min, bei Bradykinin bei 5 mcg/min. Der Effekt intrafemoraler Infusion von ATP und Bradykinin in Abhängigkeit von ihrer Dosierung auf das Blutstromvolumen in der Wade wird nach statistischer Bearbeitung graphisch unten dargestellt.



Wie aus der graphischen Darstellung ersichtlich, steigt bei Bradykinin das Dosiswirkungsverhältnis nicht so steil an wie bei ATP. Dies ist nun damit zu erklären, daß Bradykinin bei intraarterieller

Verabfolgung größere Mengen über den venösen Rückstrom zur Wirkung im Gesamtkreislauf kommen, und ferner, daß Bradykinin rascher abgebaut wird.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von EHRINGER und Mitarbeitern, die jedoch nur mit Bradykinin gearbeitet haben. Ihre scheinbar fehlende Reaktion bei einigen Versuchen ist so zu erklären, daß das Bradykinin das zu messende Gebiet nicht erreicht hat.

Wir konnten zeigen, daß Positionsänderungen der Infusionsnadel eine Normalreaktion hervorriefen bei Patienten, die zuerst keine Reaktion zeigten hatten. Bradykinin bzw. ATP wurden in diesen Fällen wahrscheinlich in Blutströme eingefangen, die zu einem anderen Gefäßversorgungsgebiet führten.

Wie schon erwähnt, ist in keinem Fall eine Senkung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks aufgetreten. Als Nebenwirkung zeigte sich nur ein subjektives Wärmegefühl in der zu untersuchenden Unterextremität während der Infusion. Diese wurde bei Bradykinin sowohl wie bei ATP beobachtet. Weitere Nebenwirkungen zeigten sich nicht.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die gefäßerweiternde Wirkung des Bradykinins weitgehend mit der von ATP vergleichbar ist. Bradykinin dürfte nach unseren Untersuchungen mit ATP austauschbar sein in der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen im Sinne eines Gefäßtrainings.

LITERATURVERZEICHNIS

- ARMSTRONG, D.: Pain producing substance in human inflammatory exudates and plasma, J. Physiol. 135:350, 1957
- BOISSONAS, R.A. et al.: Synthesis and biological activity of peptides related to bradykinin, Experientia 16:326, 1960
- COLLIER, H.O.J. et al.: An apparent bronchoconstrictor action of bradykinin and its suppression by some anti-inflammatory agents. J. Physiol. 149:54P, 1959
- DRURY A. N. und SZENT-GYÖRGYI, A.: J. of Physiol. 1929, 68, S. 213
- EHRINGER, H. et al.: Über die Wirkung von synthetischem Bradykinin auf die Durchblutung der Extremitäten des Menschen. Helv. physiol. pharmacol. Acta 19, C 66, 1961
- ELLIOTT, D.F., et al.: Isolation of bradykinin - a plasma kinin from ox-blood, Biochem. J. 74:15P, 1960
- derselbe: Biologic activity of pure bradykinin - a plasma kinin from ox-blood. J. Physiol. 150:6P, 1960

- derselbe: Actions of pure bradykinin.
J. Physiol. 153:473, 1960
- FLEISCH A. und DOMENJOZ, P.: Die gefäßerweiternde
Wirkung von Adenylsäure und
ATP.
Klin. Wschr. 1940, 38, S.984
- FOX, R.H. et al.: Bradykinin as a vasodilator in
men.
J. Physiol. 154:16P, 1960
- HESS, H.: Die obliterierenden Gefäßer-
krankungen,
Urban & Schwarzenberg, München,
1958
- KONZETT, A.: Polypeptides which affect smooth
muscles and blood vessels,
New York, 1960, Pergamon Press,
Inc.
- MARGOLIS, J.: Activation of plasma by contact
with glass: evidence for a
common reaction which releases
plasma kinin and initiates coa-
gulation,
J. Physiol. 144:1, 1958
- ROCHA E SILVA, M., et al.: Bradykinin, a hypoten-
sive and smooth muscle stimulat-
ing factor released from plasma
globulin by snake venoms and
by trypsin.
Am. J. Physiol. 156:261, 1949

derselbe:

Potentiation of duration of the vasodilator effect of bradykinin by sympatholytic drugs and by Reserpine.

J. Pharmacol. and Experimental Therap. 128:217, 1960

SANDOZ AG, Nürnberg. Synthese des Bradykinins
Triangel IV, 7, 296, 1960

Lebenslauf

Am 8. Februar wurde ich, Sheldon A. Michel, als Sohn des Eric Michel und seiner Frau Lillian in Brooklyn, New York, U.S.A. geboren. Ich besuchte in Brooklyn die Volksschule und die ersten zwei Jahre der High School, die letzten zwei Jahre in Los Angeles, Kalifornien.

Im Wintersemester 1952/53 immatrikulierte ich an der Universität von Kalifornien in Los Angeles. Mein Studium wurde nach einem Jahr unterbrochen, als ich zum aktiven Dienst in die amerikanische Armee einberufen wurde. 1955 führte ich mein Studium an der Universität von Kalifornien in Los Angeles fort. Ich beschloß mein Studium dort mit dem Bachelor of Arts, Diplom in Politischer Wissenschaft.

Im Wintersemester 1958/59 immatrikulierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München, wo ich am 14. Juni 1963 die ärztliche Prüfung mit Erfolg bestand. Vom 1. Juli 1963 bis 30. Juni 1964 war ich als Medizinalassistent bei einem Rotating Internship am Saint Mary's Hospital, Tucson, Arizona, U.S.A., tätig.

